AUS DER ORTHOPÄDISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK BERLIN (LEITENDER ARZT: PROFESSOR DR. GOCHT) UND DER KRÜPPELANSTALT BETHESDA, STETTIN-ZÜLLCHOW (LEITENDER ARZT: DR. SCHULZE-GOCHT)

ÜBER DIE ERBLICHKEIT DES ANGEBORENEN KLUMPFUSSES

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE

AN DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT ZU BERLIN

VORGELEGT VON

EDUARD ISIGKEIT
AUS ST. PETERSBURG (RUSSLAND)

AM 26. FEBRUAR 1927

J. F. BERGMANN
MÜNCHEN
UND
JULIUS SPRINGER
BERLIN
1927

GEDRUCKT MIT GENEHMIGUNG
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER UNIVERSITÄT BERLIN

DEKAN: PROF. DR. ARNDT
REFERENT: PROF. DR. GOCHT
KORREFERENT: GEH. RAT PROF. DR. HILDEBRANDT

AUS: ARCHIV FÜR ORTHOPÄDISCHE UND UNFALLCHIRURGIE BD. XXV

I. Über die Erblichkeit des angeborenen Klumpfußes.

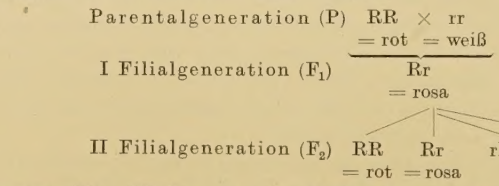
Die Frage nach der Entstehungsursache des angeborenen Klumpfußes ist so alt wie die Kenntnis dieser Verbildung selbst. Hereditäre und mechanische Theorien standen sich seit jeher gegenüber. In einem 1889 erschienenen Buche versuchte Besselhagen eine umfassende, alle Möglichkeiten in Betracht ziehende Antwort auf diese Frage zu geben. In neuerer Zeit ist von Fetscher auf Grund einer Reihenuntersuchung in Württemberg die Heredität dieser angeborenen Fußverbildung stark in den Vordergrund gestellt worden, während andere den mechanischen Momenten die Hauptschuld zuschreiben oder sie doch wenigstens, bei gegebener Veranlagung, als die eigentliche auslösende Ursache betrachten. Das große Krankenmaterial der Berliner Orthopädischen Universitätsklinik bot mir die Gelegenheit, an Hand eines den übrigen Veröffentlichungen weit überlegenen Materials die vorliegenden Ergebnisse nachzuprüfen und eine Reihenuntersuchung nach genealogisch-statistischer Methode vorzunehmen. Ehe ich zur näheren Kennzeichnung des von mir gewonnenen Materials und zu den Ergebnissen dieser Untersuchung übergehe, möchte ich einige ins Gebiet der Erbbiologie und der vererbungswissenschaftlichen Technik gehörige Grundbegriffe kurz zusammenstellen.

Die äußere Erscheinungsform eines Lebewesens, sein Phänotyp, setzt sich zusammen aus Erbbild, Idiotyp, und Nebenbild, Paratyp. Der Idiotyp umfaßt alle, manifest oder latent vorhandenen, von den Eltern auf das betreffende Individuum kraft der Zeugung übertragenen Eigenschaften, d. h. der Idiotyp ist die Summe aller ererbten Eigenschaften mögen sie nun äußerlich, im Phänotyp, in Erscheinung treten oder nicht. Zum Paratyp, dem Nebenbild, dagegen gehört alles, was während des individuellen Lebensablaufes durch die Einwirkung der Umwelt erworben wird. Das Erbbild ist das Beständige, unbegrenzt von Generation zu Generation Fortbestehende, wenn auch mit jedem neuen Individuum eine neue Mischung elterlicher Eigenschaften auftritt. Das Nebenbild hingegen ist das Vergängliche, das zugleich mit dem Auslöschen des individuellen Lebens dahinschwindet.

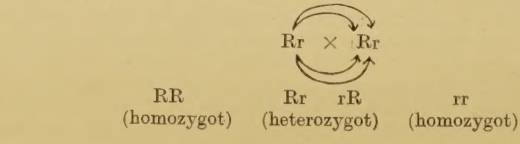
Die Übertragung der erbbildlichen (idiotypischen) Eigenschaften erfolgt nach den Mendelschen Vererbungsgesetzen. Jeder erbbildlichen Eigenschaft entsprechen in der Erbmasse (Idioplasma) des Individuums zwei Anlagen, eine väterliche und eine mütterliche. Hat jemand von beiden Eltern für seine Augenfarbe die Anlage br = braun bekommen, so ist er in bezug auf seine Augenfarbe homozygot, gleichanlagig (br. br), hat er aber

nur von einem Elter die Anlage br = braun, von dem andern aber die Anlage bl = blau, so nennt man ihn in bezug auf seine Augenfarbe heterozygot, verschiedenanlagig (br. bl). Dabei überwiegt in diesem Falle br über bl, d. h. der Betreffende hat braune Augenfarbe. Man sagt: br ist dominant über bl und umgekehrt, bl ist recessiv gegenüber br. Die einzelnen Erbanlagen werden als Erbeinheiten oder Gene bezeichnet. Ihre stoffliche Grundlage finden sie im wesentlichen in den Chromosomen der Zygote, d. i. des Verschmelzungsproduktes der Ei- und Samenzelle. Die Hälfte der Chromosomen stammt dabei aus der Eizelle, die andere Hälfte von der Samenzelle. Je ein Chromosomenpaar muß die entsprechenden Anlagen für eine Eigenschaft vom Vater und von der Mutter her enthalten. Jedes Chromosom ist Träger einer ganzen Reihe von Genen, deren Topographie bei einzelnen Lebewesen auch schon näher erforscht ist (Morgans Versuche mit der Bananenfliege). Die Chromosomenzahl ist für jedes Lebewesen konstant (beim Menschen 24). Durch die Reduktionsteilungen der reifenden Geschlechtszellen behält jede fertige Ei- und Samenzelle nur die halbe Chromosomenzahl, durch deren Verschmelzung zur Zygote erhält diese wieder die normale, volle Chromosomenzahl. Vor der Reduktionsteilung macht jede Geschlechtszelle eine Syndese durch, d. h. die einander entsprechenden, väterlicher- und mütterlicherseits abstammenden Chromosomen, die Chromosomenpaare, verschmelzen vorübergehend, dabei findet höchstwahrscheinlich ein Genenaustausch zwischen den beiden Chromosomen statt. Während vorher von je einem Chromosomenpaar das eine Chromosom nur väterliche, das andere nur mütterliche Gene enthielt, ist jetzt die Verteilung der Gene gemischt, denn das väterliche Chromosom hat einen Teil seiner Gene gegen entsprechende mütterliche umgetauscht, und umgekehrt hat das mütterliche Chromosom väterliche Gene erhalten. Durch die Reduktionsteilung kommt dann je eins der gemischten Chromosome auf die reife Geschlechtszelle. Die Zahl deren möglichen Genenkombinationen ist bei der großen Chromosomen- und Genenzahl des Menschen sehr hoch. Durch die Vereinigung der beiden Geschlechtszellen wird die Zahl der möglichen Zusammensetzungen einer Zygote noch erhöht. Dadurch wird es verständlich, daß Geschwister — bei aller Ähnlichkeit — sich kaum jemals gleichen.

Wenn man eine rotblühende Wunderblume mit einer weißblühenden kreuzt, so erhält man lauter rosafarbene Blumen. Diese untereinander gekreuzt — ergeben aber nur zur Hälfte wieder rosafarbene Blumen, während $^1/_4$ aus weißen, ein weiteres Viertel aus roten Blumen besteht. Die rosafarbenen weiter untereinander gekreuzt zeigen immer wieder die gleiche Aufspaltung: $^1/_2$ rosafarbene, $^1/_4$ weiße, $^1/_4$ rote. Die weißen untereinander gekreuzt geben nur weiße, die roten entsprechend nur rote Blumen. Bezeichnet man die Anlage zu Rot mit R, die Anlage zu Weiß mit r, so hätte die rotblühende Wunderblume das Genenpaar RR, die weißblühende rr. Wir könnten dann schreiben:



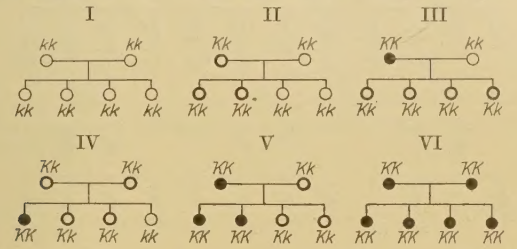
Der homozygote Elter RR kann nur Geschlechtszellen mit dem Gen R bilden, denn bei jeder nur möglichen Syndese erhält stets jedes Chromosom des in Frage kommenden Chromosomenpaares die Anlage R. Der homozygote Elter rr bildet entsprechend nur Geschlechtszellen mit dem Gen r. Durch die Vereinigung zweier Geschlechtszellen kann also immer nur die Kombination Rr = rosa entstehen. Von den heterozygoten Rr-Individuen bildet aber jeder Elter zur Hälfte Geschlechtszellen R und zur andern Hälfte Geschlechtszellen r. Es ergeben sich also folgende Kombinationsmöglichkeiten.



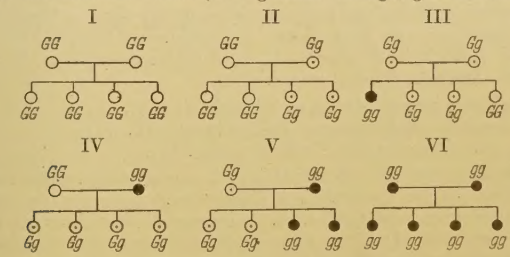
Die Kombinationen erfolgen „zufällig", d. h. nach dem Gesetz der Wahrscheinlichkeit. In unserem Falle: 25% weiße, 25% rote, 50% rosafarbene.

Bei Dominanz von R über r (die dominante Eigenschaft wird stets mit großen Buchstaben bezeichnet, die entsprechende recessive Eigenschaft mit denselben kleinen Buchstaben) würde F_1 nur rote, F_2 zu $^3/_4$ rote und zu $^1/_4$ weiße Individuen enthalten. Ist die Vererbung eine Eigenschaft nicht an ein Genenpaar gebunden (monoide, monohybride Vererbung), sondern an deren mehrere (polyide, di-, trihybride Vererbung), so tritt die betreffende Eigenschaft in F_2 bei Dominanz in $^3/_4 \cdot {}^3/_4 = {}^9/_{16}$ der Fälle auf (Dihybridität) oder in $^3/_4 \cdot {}^3/_4 \cdot {}^3/_4 = {}^{27}/_{64}$ (Trihybridität), bei Recessivität entsprechend in $^1/_4 \cdot {}^1/_4 = {}^1/_{16}$ bzw. $^1/_4 \cdot {}^1/_4 \cdot {}^1/_4 = {}^1/_{64}$ der Fälle. Zu erwähnen ist noch die Beeinflussung der Manifestation einer Eigenschaft durch äußere Momente, den Paratyp. Hierher gehört die Bedeutung der auslösenden Ursachen bei gegebener Erbanlage (Schizophrenie, Xeroderma pigmentosum, Klumpfuß?). Krankhafte Anlagen werden nach denselben Gesetzen vererbt wie gesunde, und zwar kann dabei die gesunde Anlage über die krankhafte dominieren und umgekehrt.

Erbformeln bei Dominanz: (K = krankhafte Anlage, k = gesunde Anlage):



Erbformeln bei Recessivität (G = gesunde Anlage, g = krankhafte Anlage):



Gehen wir von den Probanden, d. i. dem unmittelbar zur Untersuchung gelangenden Kranken aus, so haben wir in der Regel folgendes zu erwarten:

	bei Dominanz:	bei Recessivität:
Proband	stets 1 Elter krank, $^1/_2$ der Geschwister krank $^1/_2$ der Kinder krank	gewöhnlich beide Eltern phänotyp. gesund $^1/_4$ der Geschwister krank gewöhnlich sämtliche Kinder gesund.

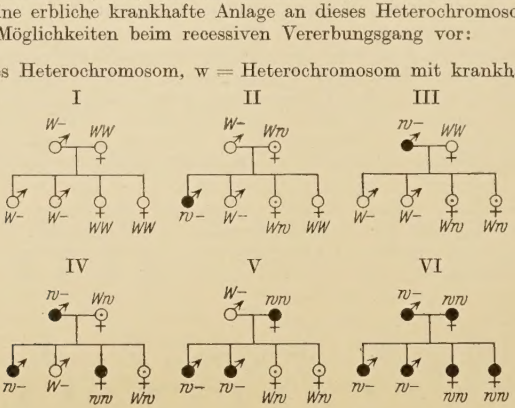
Da bei Verwandtenheirat die Wahrscheinlichkeit, ein latent krankes Individuum (Gg) zu treffen, bei relativ seltenen Leiden (Klumpfuß) größer ist als bei Fremdheirat, finden wir bei recessiven Leiden in der Ascendens eine Häufung von Verwandtenehen und umgekehrt ein häufigeres Vorkommen recessiver Leiden überall da, wo Verwandtenehen häufig sind (Juden, Landbevölkerung).

Ein besonderes Verhalten zeigt die Vererbung, wenn sie gesetzmäßige Beziehungen zum Geschlecht aufweist. So wird die Hämophilie nur bei männlichen Personen gefunden (Frauen = Konduktoren); beim angeborenen Klumpfuß kommen gesetzmäßig auf ein Mädchen zwei Knaben.

Da das Geschlecht an ein Chromosomenpaar gebunden ist, welches nur beim Weibe als Paar ausgebildet ist, beim Manne aber nur zur Hälfte, also unpaarig, besteht, das sog. Heterochromosom (auch X- oder Y-Chromosom genannt), würde bei Bezeichnung dieses Chromosoms mit W das Weib die Formel WW, der Mann die Formel W— haben. Das Weib bildet also ihre sämtlichen Geschlechtszellen mit dem Heterochromosom W, der Mann nur zur Hälfte mit W, zur anderen Hälfte enthalten seine Geschlechtszellen überhaupt kein Heterochromosom (—). Je nachdem eine männliche Geschlechtszelle mit (W) oder ohne (—) Heterochromosom mit der weiblichen Geschlechtszelle (W) zusammentrifft, wird die Zygote ein weibliches (WW) oder ein männliches (W—) Individuum darstellen.

Ist nun eine erbliche krankhafte Anlage an dieses Heterochromosom gebunden, so liegen folgende Möglichkeiten beim recessiven Vererbungsgang vor:

(W = gesundes Heterochromosom, w = Heterochromosom mit krankhafter Anlage.)



Die Krankheit tritt bei Männern häufiger auf als bei Frauen.

Proband:
- meist beide Eltern im phänotyp gesund (II, Frau = Konduktor),
- oft Großvater oder Urgroßvater mütterlicherseits krank,
- meist $^1/_2$ der Brüder krank = $^1/_4$ aller Geschwister (II),
- meist sämtliche Kinder gesund (III).

Probandin:
- stets Vater krank (Mutter = Konduktor) (IV),
- Geschwister mindestens zur Hälfte krank (IV, VI),
- sämtliche Söhne krank, Töchter gesund (V).

Für die Berechnung der Mendelschen Zahlen (Geschwisterverhältnis krank: gesund) ist die Kleinheit der menschlichen Familie sehr ungünstig, da nur bei größeren Zahlen eine Übereinstimmung des tatsächlich gefundenen Verhältnisses mit dem theoretisch errechneten zu erwarten ist. Die Berechnung des mittleren Fehlers (m) ist daher bei allen Angaben, die ein zahlenmäßiges Verhältnis ausdrücken (Prozentangaben), zu verlangen, da nur auf diese Weise ein Urteil über die Berechtigung bzw. mögliche Fehlerhaftigkeit einer Zahlangabe gewonnen werden kann. Die Berechnung des mittleren Fehlers erfolgt nach der Formel

$$m = \mp \sqrt{\frac{p_1\,\% \cdot p_2\,\%}{n}},$$

wobei p_1 und p_2 die Prozentzahlen bedeuten und zusammen $100\,\%$ ausmachen, n die Summe aller zur Berechnung der Prozentzahlen p_1 und p_2 verwandten Individuen bezeichnet. Aus der Formel ist ohne weiteres ersichtlich, daß der mittlere Fehler um so kleiner wird, je größer n ist.

Ein Resultat, das um $\mp$ m von dem theoretisch erwarteten abweicht, ist mit großer Wahrscheinlichkeit als übereinstimmend anzusehen. Differiert das Ergebnis um $\mp$ 2 m oder $\mp$ 3 m, so ist die Wahrscheinlichkeit für die Übereinstimmung geringer. Übersteigt aber die Differenz $\mp$ 3 m, so liegt sicher eine Verschiedenheit der Ergebnisse vor.

Um nun die Kleinheit der menschlichen Familie bei der Berechnung der Mendelzahlen auszugleichen, faßt man gleichartige Familien zu einer großen Familie zusammen.

Bei einem recessiven Leiden würden wir z. B. alle die Familien zusammenfassen, wo ein Kranker von (scheinbar) gesunden Eltern abstammt, weil in allen diesen Fällen die Eltern die Konstitution Gg (also latent krank) haben müssen. Wir hätten dann alle Kinder dieser Eltern (Latent × Latent) zusammenzuzählen und nachzuprüfen, ob das Verhältnis der kranken zu gesunden Geschwistern 25% beträgt, wie es theoretisch zu erwarten wäre. (Vgl. recessive Vererbung Stammbaum III.) Wir würden aber dabei den sog. Fehler der literarisch-kasuistischen Auslese begehen und zuviel Recessivkranke (gg) bekommen, weil uns dabei die Geschwister aller derjenigen Familien Latent × Latent fehlen, wo zufällig keines der Kinder krank (gg) ist, die wir deshalb auch als Latent × Latent gar nicht erkennen können. (Das Verhältnis: unter 4 Geschwistern 1 krankes besteht ja nur im Durchschnitt, nicht aber in jedem Einzelfall, ganz abgesehen davon, daß viele Familien weniger als 4 Kinder besitzen.)

Dieser Fehler wird durch die von Weinberg angegebene Probandenmethode ausgeschaltet. Nehmen wir an, wir hätten 4 Familien Latent × Latent mit je 1 Kind. Dann würde theoretisch eine Familie ein recessiv krankes Kind haben, die 3 anderen Familien je ein phänotypisch gesundes.

	gg	*gG*	*Gg*	*GG*
	●	⊙	⊙	○
Familie	I	II	III	IV

Soll zu diesem ersten Kind je ein zweites hinzukommen, so wären theoretisch für jede der 4 Familien wiederum 4 Möglichkeiten vorhanden: das zweite Kind könnte ebenfalls eines von den 4 Genotypen

gg	*gG*	*Gg*	*GG*
●	⊙	⊙	○

sein. Es kämen also theoretisch auf 16 2-Kinderfamilien Latent × Latent folgende Kombinationen:

Familie:	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.
	gg	*gg*	*gg*	*gg*	*gG*	*gG*	*gG*	*gG*	*Gg*	*Gg*	*Gg*	*Gg*	*GG*	*GG*	*GG*	*GG*
1. Kind	●	●	●	●	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	○	○	○	○
2. Kind	●	⊙	⊙	○	●	⊙	⊙	○	●	⊙	⊙	○	●	⊙	⊙	○
	gg	*gG*	*Gg*	*GG*												

Bei der oben erwähnten Berechnung würden wir nur die Familien 1, 2, 3, 4, 5, 9, 13 mitzählen und das Geschwisterverhältnis 8 kranke unter 14 gesunden erhalten, an Stelle des wahren Verhältnisses 8 Kranke unter 32, d. h. 25% Kranke. Denn die Familien 6, 7, 8, 10, 11, 12, 14, 15, 16 können nicht als Latent × Latent erkannt werden, weil alle Kinder gesund sind. Die Kinder werden darum nicht mitgezählt und fälschen die Proportion. Das richtige Recessivenverhältnis finden wir, wenn wir von den kranken Erstgeborenen ausgehend, diese selbst unberücksichtigt lassen und nur ihre Geschwister zählen. Wir hätten demnach in der Familie 1. ein krankes Geschwister, in den Familien 2, 3 und 4 je ein gesundes, also ein krankes unter 4 Geschwistern = 25%. Dasselbe Verhältnis bekommen wir aber auch, wenn wir von dem kranken Zweitgeborenen ausgehen und in gleicher Weise verfahren. In der Familie 1 hat das kranke Zweitgeborene ein krankes Geschwister, in den Familien 5, 9, 13 je ein gesundes, also wieder ein krankes unter 4 Geschwistern = 25%. Mit anderen Worten: gehen wir von den Probanden (den unmittelbar zur Untersuchung gelangten Kranken) aus, lassen diese selbst unberücksichtigt und zählen nur ihre Geschwister, so müssen wir zu dem richtigen Recessivenverhältnis, in diesem Falle = 25%, gelangen.

Das von mir zur Untersuchung verwandte Material umfaßt im ganzen 617 Klumpfußfälle. Der größere Teil, 526 Fälle, betrifft Patienten, die in den Jahren 1916 bis einschließlich 1926 in der Berliner Orthopädischen Universitätsklinik untersucht und behandelt worden sind, der Rest — 91 Fälle — umfaßt die in den Jahren 1920—1926 in der Provinz Pommern von der Krüppelfürsorge gemeldeten, fast ausschließlich in der Krüppelanstalt Bethesda behandelten

Fälle. Leider liegt in keinem der beiden Teile eine territorial vollständige Erfassung des in Frage kommenden Materials vor. In Berlin werden Klumpfüße noch in zahlreichen anderen Krankenhäusern behandelt und auch die Pommersche Statistik auf Grund der Krüppelfürsorgefälle kann dieser Forderung nach Vollständigkeit nicht genügen.

Es wurden zunächst an die Patienten Karten geschickt mit folgenden Fragen:

1. Wieviele Personen mit angeborenem Klumpfuß sind in Ihrer Familie oder der Familie Ihrer Ehefrau oder entfernter Verwandten (auch Vorfahren, Verstorbene, Totgeborene mit Klumpfüßen sind anzugeben)?

2. In welchem Verwandtschaftsverhältnis stehen betreffende Personen zu Ihnen? (Sohn, Tochter, Enkel, Urenkel, Geschwister, Eltern, Großeltern, Urgroßeltern, Tante, Großonkel, Großnichte usw.)?

a . . . . . d . . . . .
b . . . . . e . . . . .
c . . . . . f . . . . .

3. Name und Adresse der mit Klumpfuß behafteten Personen:
Wo kann man nähere Auskunft bekommen?

a . . . . . c . . . . .
b . . . . . d . . . . .

4. Wieviele Brüder und Schwestern (zusammen mit verstorbenen) haben die Klumpfüßler?

a . . . . .
b . . . . .

5. Sind Ehen zwischen Verwandten bekannt?

6. Sind besondere Krankheiten in der Verwandtschaft? Körperliche Fehler, Nervenkrankheiten?

Doch sind anfangs Karten ohne Frage 5 und 6 gedruckt worden, so daß die Angaben über Verwandtenehen, sowie über die körperlichen und geistigen Fehler bei den Verwandten keinen Anspruch auf Vollständigkeit erheben können. Durch Rückfragen sind die Angaben nach Möglichkeit ergänzt worden. Die hereditären und familiären Fälle (Fälle Nr. 1—27) sind durch persönlichen Besuch näher erforscht worden.

In 400 von den 617 Fällen konnten Angaben erhalten werden.

Unter diesen 400 Fällen befinden sich nur $17 = 4{,}25\,\%$ (mittlerer Fehler $m = \mp\sqrt{\frac{4{,}25\,\% \cdot 95{,}75\,\%}{400}} = \mp 1{,}0$) hereditäre (Klumpfußfälle in der Ascendens) und $10 = 2{,}5\,\%$ ($m = \mp 0{,}8$) familiäre. Fetscher fand unter 184 Fällen $25 = 13{,}6\,\%$ ($m = \mp 2{,}5$) hereditäre und $8 = 4{,}3\,\%$ ($m = \mp 1{,}5$) familiäre.

Die Verschiedenheit der beiden Ergebnisse ist ohne weiteres offenbar und läßt sich auch nicht durch die mittlere Fehlerquelle, den Fehler der kleinen Zahl, erklären. Bei Annahme, daß die Fehlerquelle den Grenzfall von ∓ 3 m betrage, würden meine Prozentzahlen für das hereditäre Vorkommen zwischen $1{,}25\,\%$ und $7{,}25\,\%$, die von Fetscher zwischen $6{,}1\,\%$ und $21{,}1\,\%$ liegen, d. h. selbst in diesem extremen Falle würde knapp eine Berührung der beiden Zahlenreihen erfolgen. Man kann, um ein Urteil über eine möglicherweise doch vorliegende Übereinstimmung der Ergebnisse zu gewinnen, auch von der Differenz

der beiden Werte 4,25% und 13,6%, d. i. 9,35% ausgehen und ihren mittleren Fehler m_{Diff} nach der Formel

$$m_{Diff} = \mp \sqrt{m_1^2 + m_2^2}$$

berechnen, wobei m_1 den mittleren Fehler desW ertes 4,25%, m_2 den mittleren Fehler des Wertes 13,6% darstellen.

$$\begin{aligned} m_{Diff} &= \mp \sqrt{1^2 + 2{,}5^2} \\ &= \mp \sqrt{1 + 6{,}25} \\ &= \mp \sqrt{7{,}25} \\ &= \mp 2{,}7. \end{aligned}$$

Die Differenz der beiden Ergebnisse (9,35) ist also größer als das Dreifache ihres mittleren Fehlers (3 . 2,7 = 8,1), d. h. es liegt mit Sicherheit eine Verschiedenheit der Ergebnisse vor. Sie könnte durch die Art des vorgelegenen Materials bedingt sein, denn Fetschers Fälle rekrutieren sich vorwiegend aus der Landbevölkerung, wo Verwandtenehen häufig, somit auch das mehrfache Auftreten eines recessiven Leidens in der Verwandtschaft häufiger anzutreffen ist. Es steht uns ja zunächst keine andere Möglichkeit zu, ein Leiden als erblich zu erkennen, als eben das mehrfache Auftreten in der Verwandtschaft. Alle diejenigen Fälle von hereditären Leiden, wo zufällig sich kein weiterer Fall in der Verwandtschaft vorfindet, müssen uns dabei entgehen. Die wirkliche Prozentziffer der hereditären Fälle von angeborenem Klumpfuß im Gegensatz zu den intrauterin erworbenen läßt sich auf diese Weise nicht feststellen. (Vgl. unten Schätzung dieser Prozentziffer.)

Wenn wir uns nun die Stammbäume (vgl. die Stammbaumtafeln) der 17 hereditären Fälle (Fall Nr. 1—17) betrachten, so finden wir, daß in der Regel beide Eltern gesund sind (Fall 1a, 2, 3, 3a, 4, 4a, 4b, 4c, 5, 5a, 6a, 7, 7a, 8, 8a, 9, 9a, 10, 10a, 11, 11a, 11b, 12a, 13a, 14a, 15, 16, 16b, 17a). Nur in 7 Fällen ist einer der beiden Eltern Klumpfüßler (Fall 1, 6, 12, 13, 14, 16a, 17). An kranken Geschwistern — die Ausdrücke krank und gesund beziehen sich immer nur auf Klumpfuß — finden wir unter allen Fällen der Gruppe A (beide Eltern phänotypisch gesund) nur einmal, im Falle 13a, 2 Klumpfüßler, ihre Zahl ist also sicher nicht sehr groß. Bei einfacher Dominanz müßten aber 50% aller Geschwister krank sein, bei einfacher Recessivität 25%. Ob in den meisten Fällen die Klumpfüßler nur gesunde Kinder haben, läßt sich aus den vorhandenen Stammbäumen nicht unmittelbar ersehen, ist aber aus der erwähnten Tatsache, daß beide Eltern von Klumpfüßlern in der Regel gesund sind, ohne weiteres anzunehmen. Die Betrachtung der Stammbäume legt uns also nahe, anzunehmen, daß es sich bei dem hereditären angeborenen Klumpfuß um ein recessives Leiden handelt. Weitere Beobachtungen, die für Recessivität sprechen, werden noch erwähnt.

Bei Recessivität müssen die beiden phänotypisch gesunden Eltern latent mit Klumpfuß belastet sein. Das für die Klumpfußbildung maßgebende Genenpaar enthält ein Gen gesund und ein Gen Klumpfußanlage (Gg). Von den Kindern müssen theoretisch $^1/_4 = 25\%$ klumpfüßig sein. (Vgl. oben recessiven Stammbaum III.) Berechnen wir nun die Geschwisterzahl nach der Probandenmethode! Es ist hierbei zur Einengung der mittleren Fehlerquelle

bei den Fällen in der Ascendens — die also erst mittelbar durch die Mitteilungen ber Probanden zu unserer Kenntnis gelangt sind — willkürlich je ein Proband, d. h. ein sog. Sekundärproband angenommen worden.

Gruppe A (Latent × Latent)
(vgl. die Stammbaumtafeln).

p = Proband,
s = Sekundärproband

Lfd. Nr.	Proband (p) u. Sekundärproband s			Gesunde Geschwister			Geschwister mit Klumpfuß		
	♂	♀	zus.	♂	♀	zus.	♂	♀	zus.
1a	1 s	—	1	4	1	5	—	—	—
2	1 p	—	1	—	1	1	—	—	—
3	—	1 p	1	1	—	1	—	—	—
3a	1 s	—	1	4	2	6	—	—	—
4	—	1 p	1	1	1	2	—	—	—
4a	—	1 s	1	3	5	8	—	—	—
4b	—	1 s	1	1	1	4	—	—	—
4c	—	1 s	1	1	3	4	—	—	—
5	1 p	—	1	—	1	1	—	—	—
5a	1 s	—	1	6	3	9	—	—	—
6a	1 s	—	1	5	5	10	—	—	—
7	1 p	—	1	5	1	7	—	—	—
7a	1 s	—	1	—	1	1	—	—	—
8	1 p	—	1	—	1	1	—	—	—
8a	—	1 s	1	3	2	5	—	—	—
9	—	1 p	1	—	1	1	—	—	—
9a	1 s	—	1	—	1	1	—	—	—
10	—	1 p	1	1	1	2	—	—	—
10a	—	1 s	1	5	—	5	—	—	—
11	—	1 p	1	1	—	1	—	—	—
11a	—	1 s	1	2	1	3	—	—	—
11b	1 s	—	1	—	1	1	—	—	—
12a	—	1 s	1	1	—	1	—	—	—
13a	1 s	—	1	—	—	—	2	—	2
14a	—	1 s	1	3	3	6	—	—	—
15	1 p	—	1	2	3	5	—	—	—
16	1 p	—	1	1	—	1	—	—	—
16a	1 s	—	1	3	2	5	—	—	—
17a	1 s	—	1	3	—	3	—	—	—
			29 p + s	56	41	100	2	—	2

Es haben also 29 Probanden und Sekundärprobanden im ganzen 102 Geschwister, darunter 2 kranke = 2% (m = ∓ 1,4%). Selbst bei Annahme des größtmöglichen mittleren Fehlers von 3 m würde die Zahl mit 6,2% weit hinter den erwarteten 25% zurückbleiben. Ich führe wieder Fetschers Ergebnisse zum Vergleich an. (Fetschers Arbeit ist die einzige genealogisch-statistische Untersuchung über den angeborenen Klumpfuß.)

Fetscher berichtet über 206 Geschwister. Davon kommen die 53 Probanden und Sekundärprobanden in Abzug. Es bleiben dann 153 Geschwister, darunter 11 klumpfüßige = 7,2% (m = ∓ 2,1%). (Fetscher selbst gibt zwar

die Prozentzahl 5,34 an, doch muß es sich hierbei um ein Versehen handeln, denn — wie eine Nachrechnung ergab — kann diese Zahl nur dadurch zustande kommen, daß die 11 klumpfüßigen Geschwister anstatt auf 153 auf die Gesamtzahl 206 bezogen werden.)

Das Ergebnis scheint wieder ein Abweichendes zu sein. $2{,}0\,\%$ und $7{,}2\,\%$ stehen sich mit einer Differenz von 5,2 gegenüber. Berechnet man aber den mittleren Fehler dieser Differenz

$$m_{Diff} = \mp\sqrt{1{,}4^2 + 2{,}1^2} = \mp 2{,}5,$$

so zeigt sich, daß diese Differenz (5,2) doppelt so groß ist, als ihr mittlerer Fehler (2,5). Es liegt also durchaus noch die Möglichkeit vor, daß beide Ergebnisse übereinstimmen und nur infolge des Fehlers der geringen Zahl der untersuchten Individuen äußerlich verschieden scheinen.

Faßt man Fetschers und meine Fälle zusammen, so sind unter 265 Geschwistern 13 kranke $= 4{,}9\,\%$ $(m = \mp 1{,}3)$ oder rund $5\,\%$.

Die gefundene Prozentzahl, mögen wir nun 2,0 oder 7,2 oder die mittlere Zahl 5 zugrunde legen, weicht jedenfalls erheblich von den theoretisch erwarteten $25\,\%$ ab. Eine einfache Recessivität kann also nicht vorliegen.

Wenden wir uns nun der Gruppe B (ein Eltern krank) zu! Bei Recessivität ist der manifest kranke Elter ein Homozygot (gg), der andere ein latent kranker Heterozygot (Gg) $50\,\%$ der Kinder sind krank. (Vgl. oben recessiven Stammbaum V.)

Gruppe B (Manifest × Latent)
(vgl. die Stammbaumtafeln).

p = Proband
s = Sekundärproband.

Lfd. Nr.	Proband (p) u. Sekundärproband (s)			Gesunde Geschwister			Geschwister mit Klumpfuß		
	♂	♀	zus.	♂	♀	zus.	♂	♀	zus.
1	—	1 p	1	—	—	—	—	—	—
6	—	1 p	1	—	2	2	—	—	—
12	1 p	—	1	2	—	2	—	—	—
13	—	1 p	1	—	—	—	—	—	—
14	1 p	—	1	1	4	5	—	—	—
16a	—	1 s	1	—	—	—	—	—	—
17	—	1 p	1	1	1	2	1	—	1
			7 p + 1	4	7	11	1	—	1

Unter 12 Geschwistern ist ein krankes $= 8{,}3\,\%$ $(m = \mp 8{,}0)$. Fetscher fand unter 9 Geschwistern 1 krankes $= 11{,}1\,\%$ $(m = \mp 10{,}5)$.

Fassen wir wieder Fetschers und meine Fälle zusammen, so sind von 21 Geschwistern 2 krank $= 10{,}5\,\%$ $(m = \mp 6{,}7\,\%)$. Die Zahl bleibt wieder hinter den erwarteten $50\,\%$ weit zurück. Gegenüber der Gruppe A ist eine Erhöhung vorhanden, was für Recessivität sprechen würde. Jedoch ist der mittlere Fehler bei der geringen Anzahl (21) der zur Untersuchung vorliegenden Fälle so groß (6,7), daß man aus dieser Zahl keine sicheren Schlüsse ziehen darf. Das eine ist sicher: die Geschwisterprozente liegen tief unter den theoretischen Werten. Man könnte sich das auf zweierlei Weise erklären.

Die Manifestation der Klumpfußbildung könnte selbst bei gegebener homozygoter Anlage immer noch von einem besonderen auslösenden (mechanischen oder psychischen) Moment abhängig sein. Dafür scheint die von verschiedenen Autoren mitgeteilte Zunahme der Klumpfußhäufigkeit in der Kriegs- und Nachkriegszeit zu sprechen. Beweisend für eine wesentliche Beeinflussung der Manifestation des idiotypischen Klumpfußes durch paratypische Faktoren wäre die Feststellung, daß auch eine Zunahme der Prozentzahl der kranken Geschwister stattgefunden hat.

Die geringe Prozentzahl könnte aber auch durch polyhybride (polyide) Vererbung bedingt sein, d. h. die Klumpfußbildung könnte von mehreren recessiv oder dominant mendelnden Genenpaaren abhängig sein. Nehmen wir zwei recessive Genenpaare an, so müßten

$$^1/_4 \cdot {}^1/_4 = {}^1/_{16} = 6{,}25\,\%$$ (vgl. oben polyhybride Vererbung)

der Geschwister Klumpfüßler sein. Bei drei recessiven Genenpaaren sind

$$^1/_4 \cdot {}^1/_4 \cdot {}^1/_4 = {}^1/_{64} = 1{,}6\,\%$$

der Geschwister Klumpfüßler. Oder es könnten zwei recessive und ein dominantes Genenpaar vorhanden sein;

$$^1/_4 \cdot {}^1/_4 \cdot {}^3/_4 = {}^3/_{64} = 4{,}7\,\%.$$

(Die Multiplikation erfolgt mit $^3/_4$, weil bei Dominanz $^3/_4$ aller Geschwister die betreffende Eigenschaft manifest besitzen: die Homozygoten und die Heterozygoten.) Welche von diesen angeführten polyhybriden Vererbungsformen oder welche andere Vererbungsform für den erblichen Klumpfuß in Frage kommt, kann bei den wenigen nach genealogisch-statistischer Methode gewonnenen, sicher hereditären Klumpfußfällen, die uns bisher zur Verfügung stehen, nicht mit Sicherheit entschieden werden. Der mittlere Fehler ist so groß, daß wir die Geschwisterprozente nur ungefähr, etwa zwischen 3,6 % und 6,2 % schwankend, annehmen müssen. Doch wäre auch eine noch etwas höher oder tiefer liegende Zahl durchaus möglich.

Besondere Aufmerksamkeit hatte schon lange die auffallende Tatsache gefunden, daß beim angeborenen Klumpfuß $^2/_3$ der Fälle auf Knaben entfallen, während die durchschnittliche Geschlechtsproportion, d. h. das Verhältnis vom Knaben- zu Mädchengeburten bei Lebendgeborenen ein Überwiegen der Knabenziffer im Verhältnis von etwa 106 : 100 zeigt.

Ich stelle die Untersuchungsergebnisse zusammen (meine Angabe von 665 Klumpfüßlern umfaßt die Ausgangsfälle, die Sekundärprobanden und die klumpfüßigen Geschwister).

	Anzahl der Klumpfüßler	davon Knaben	in %	davon Mädchen	in %	mittlere Fehler m =
Besselhagen ...	245	156	63,7	89	36,3	∓ 3,1 %
Fetscher	296	194	65,6	102	34,4	∓ 2,8 %
Isigkeit	665	450	67,7	215	32,3	∓ 1,8 %
Summe	1206	800	66,3	406	33,7	∓ 1,4 %

Es kann also nicht der geringste Zweifel darüber entstehen, daß das Verhältnis 2 : 1 besteht. Dies allein spricht mit Sicherheit dafür, daß wir es beim angeborenen Klumpfuß mit einem hereditären Leiden zu tun haben, denn äußere

mechanische Momente könnten niemals ein so ausgesprochen gesetzmäßig elektives Verhalten gegenüber den beiden Geschlechtern zeigen, sind doch die intrauterinen Lebensbedingungen für beide Geschlechter annähernd gleich. Die fast minutiös genaue Übereinstimmung der gefundenen Zahlen (66,3% und 33,7%) mit den theoretischen (66,6% und 33,3%) spricht aber auch dafür, daß die nichthereditären intrauterin erworbenen Fälle gegenüber den erblichen praktisch nur eine geringe Rolle spielen können.

Die Beziehung zum Geschlecht legt den Gedanken einer geschlechtsgebundenen Vererbung nahe. Und zwar spricht das Überwiegen der Knabenziffer für einen recessiven geschlechtsgebundenen Vererbungsgang (bei dominanter geschlechtsgebundener Vererbung sind umgekehrt Frauen doppelt so häufig befallen als Männer; vgl. oben Stammbäume bei recessiv geschlechtsgebundener Vererbung). Bei einfacher recessiver geschlechtsgebundener Vererbung dürften klumpfüßige Mütter — sofern der andere Elter gesund ist — niemals kranke Töchter haben. In den wenigen Fällen, unter den von Fetscher und mir mitgeteilten Stammbäumen, wo eine klumpfüßige Mutter vorhanden ist, bei mir Fall Nr. 12 und 14, bei Fetscher Fall Nr. 5, 15 und 18, finden sich keine kranken Töchter. Aus diesen wenigen Fällen läßt sich jedoch kein Schluß ziehen. So wird von Kochs (Münch. med. Wochenschr. 1924. S. 1196) ein Stammbaum mitgeteilt, wo eine klumpfüßige Mutter unter anderem auch eine kranke Tochter hat. Ich weiß nicht, wie weit es in diesem Falle sichergestellt ist, daß der Vater frei von Klumpfuß ist. Es könnten hierbei auch kompliziertere Verhältnisse vorliegen. Jedenfalls ist eine Sammlung weiterer Beobachtungen in dieser Hinsicht nötig.

Erwähnen möchte ich noch, daß Fetscher die eigentümliche Geschlechtsproportion beim angeborenen Klumpfuß durch eine atypische Geschlechtszellenreifung zu erklären versucht. In Familien mit einer solchen atypischen Geschlechtszellenreifung kämen auf 6 Knaben 2 Mädchen, und zwar wären — bei gleichzeitigem Vorhandensein eines recessiven Leidens — von den 6 Knaben 2, von den 4 Mädchen 1 krank (also $^3/_{10}$ = 30% aller Geschwister). Die Sexualproportion der kranken Geschwister würde also — wie in unserem Falle 2:1 betragen. Man müßte somit annehmen, daß diese atypische Geschlechtszellenreifung in bestimmten Familien regelmäßig vorkommt und daß der angeborene Klumpfuß nur in diesen Familien angetroffen wird. Ich führe wieder die von Fetscher und mir gefundenen Zahlen an. Sie zeigen eine große Übereinstimmung. (Allerdings ist der mittlere Fehler 3,1% für einen sicheren Schluß noch reichlich groß.)

Geschlechtsproportion in Familien mit hereditären Klumpfußfällen.

	Zahl aller (gesund. und krank.) Geschwister aus Gruppe A	davon männlich	in %	davon weiblich	in %	mittlere Fehler m =
Fetscher	153	92	60,1	61	39,3	∓ 4,0%
Isigkeit	97	56	57,7	41	42,3	∓ 5,0%
Summe	250	148	59,2	102	40,8	∓ 3,1%

(Bei Hinzunahme weiterer recessiver oder dominanter Faktoren würden wir zu entsprechenden Recessivenzahlen gelangen, z. B.

$$^3/_{10} \cdot {}^1/_4 \cdot {}^3/_4 \cdot {}^3/_4 = 4{,}2\,\%)$$

Viel erörtert ist die Frage, ob nicht dem angeborenen Klumpfuß eine zentrale Störung zugrunde liege, etwa eine Insuffizienz der die Peronäalgruppe versorgenden Nerven. Es sind auch Beziehungen zur Spina bifida gesucht und gefunden worden. Doch ist wohl die Spina bifida (occulta) an sich so häufig, daß man lediglich aus dem zufälligen Zusammentreffen mit angeborenem Klumpfuß keinen Schluß auf inneren Zusammenhang ziehen darf. Auf Einflüsse seitens des Nervensystems deuten hin: die starke Rezidivneigung vieler angeborener Klumpfüße und die große Decubitusgefahr selbst bei sorgfältigster Gipsbehandlung.

Die Bedeutung von Verwandtenehen für die Manifestation eines recessiven Leidens ist bereits erwähnt worden. Fetscher findet entsprechend bei Klumpfüßigen eine Abstammung aus blutsverwandten Ehen in höherem Prozentsatz, als es dem Durchschnitt entspricht, und umgekehrt eine Zunahme klumpfüßiger Geschwister in den aus solchen Ehen stammenden Geschwisterschaften. Doch sind bei der geringen Zahl der Beobachtungen noch keine sicheren Schlüsse möglich. Unter den von mir angeführten 29 Fällen der Gruppe A (Latent × Latent) findet sich einmal eine Verwandtenehe ersten Grades, Vetter × Base (im Durchschnitt der Bevölkerung 1 % aller Ehen). Unter den solitären Klumpfußfällen sind 2 weitere Vetternehen angegeben. In dem einen Falle sind die Großeltern zugleich je 2 Brüder und 2 Schwestern. Eine Vollständigkeit der Angaben über Verwandtenehen und besondere Krankheiten in der Verwandtschaft liegt bei den solitären Fällen meines Materials aus eingangs erwähnten Gründen nicht vor.

Bei den im ganzen 672 Klumpfüßlern meiner Untersuchung finden sich in 85 Fällen noch andere Verbildungen (= 12,6 %, $m = \mp 1{,}3\,\%$).

Es fanden sich:

adduzierter Vorfuß	5 mal	
Hackenfuß	20 „	
Knickhackenfuß	5 „	= 3,9 %
Hackenplattfuß	1 „	
Knickfuß	2 „	
Knickplattfuß	6 „	= 1,8 %
Plattfuß	4 „	
Hohlfuß	7 „	
amniotische Abschnürungen	2 „	
(1 mal an beiden Händen und Füßen)		
angeborene Amputation der Finger	1 „	
Gaumenspalte	1 „	
Hasenscharte	1 „	
Mißbildung der Nase	1 „	
nicht näher bezeichnete Mißbildung	1 „	
Schwimmhäute an den Fingern	1 „	
angeborene Fingercontractur	1 „	
	59 mal	

Übertrag	59 mal
multiple Contracturen	2 „
(1 mal beide Hüften, Kniee, Schultern, Ellbogen und Hände, 1 mal beide Schultern, Ellbogen, Hände)	
Klumphände	3 „
Schiefhals	2 „
angeborene Skoliose	2 „
Spina bifida	6 „
angeborene Hüftluxation	3 „
(2 Knaben, 1 Mädchen)	
angeborene Schulterluxation	1 „
Nabelbruch	1 „
Phimose	1 „
angeborene Herzfehler	1 „
Pseudarthrose (angeb.?)	1 „
angeborene Tibiadefekt	2 „
Polydaktylie (8 Zehen)	1 „
Summe	85 mal

Verhältnismäßig häufig ist die Verbindung von Klumpfuß auf der einen Seite und Hackenfuß auf der anderen. Diese Fälle, sowie das gleichzeitige Vorkommen mit einigen anderen der angeführten Verbindungen, wie amniotischen Abschnürungen, Contracturen, Luxationen usw. werden gern für die mechanische Theorie ins Feld geführt. Bei anderen Mißbildungen wie Gaumenspalte, Hasenscharte, Schwimmhäute usw. steht dagegen das hereditäre Moment im Vordergrund.

Über Besonderheiten der Gravidität und Geburt, die Momente für eine mechanische Erklärungsweise abgeben könnten, finden wir folgende (unvollständige) Angaben.

Quer- oder Steißlage liegt in drei Fällen vor (2 mal in familiären Fällen). Enges rachitisches Becken wird 1 mal erwähnt (familiärer Fall). Zwillinge finden sich unter Klumpfüßlern 7 mal vor; 4 Zwillingspaare entfallen dabei auf familiäre Fälle. In 3 Fällen sind je 2 klumpfüßige Knaben, im 4. Fall 1 klumpfüßiger Knabe und 1 klumpfüßiges Mädchen. In einem weiteren Fall ist der Zwilling des klumpfüßigen Knaben bereits in utero abgestorben. 2 mal ist nur eines von beiden Zwillingskindern Klumpfüßler: klumpfüßiges Mädchen mit gesundem Bruder und klumpfüßiger Knabe mit gesundem Bruder. Es finden sich also unter den 14 Zwillingskindern 11 Klumpfüßler = 1,6% aller Klumpfüßigen. Eine Erhöhung der Zahl der Zwillinge gegenüber der Norm scheint somit nicht zu bestehen. Im familiären Fall Nr. 24 hat die Mutter eine Gebärmutterknickung. In einem Falle wird angegeben, daß Wehen bereits 4 Wochen vor der Geburt aufgetreten seien, in einem anderen sind wenig Kindsbewegungen vorhanden (Fruchtwassermangel). Traumen während der Gravidität werden 2 mal erwähnt; das eine Mal handelt es sich um eine schwere Verletzung durch eine wild gewordene Kuh. Endlich wird in einem Falle von der Mutter die Klumpfußbildung auf einen heftigen Schreck zurückgeführt, den sie während der

Schwangerschaft erlitten hat (vgl. Volksglaube vom „Versehen"!). Alle diese erwähnten Fälle stellen etwa 5% unserer Klumpfußfälle dar.

An besonderen Krankheiten oder Fehlern bei Verwandten von Klumpfüßlern waren angegeben:

Polydaktylie (6 Finger u. 6 Zehen beiderseits)	1 mal
Hinken, Fuß-, Hüftleiden	4 „
„verwachsen"	2 „
Taubstummheit	1 „
Erblindung	1 „
Herzkrankheit	1 „
Basedow	1 „
Chorea	1 „
Hemiplegie	1 „
Epilepsie	1 „
Geistesschwäche und Geisteskranke	7 „
Alkoholismus in der Ascendens	1 „

Fetscher findet eine hohe Zahl geistiger Defekte in Klumpfüßlerfamilien. Da meine Tabelle (außer in den hereditären und familiären Fällen Nr. 1—27) keine systematischen Verwandtenangaben enthält, gibt sie darüber keine Auskunft.

Was die Häufigkeit des ein- bzw. beiderseitigen Vorkommens anbetrifft, so fand sich unter 672 Fällen der Klumpfuß

beiderseits	307 mal	= 50,25% (m = ∓ 2,0%)	also rund 50%
rechts	165 „	= 27,0%	„ „ 27%
links	139 „	= 22,75%	„ „ 23%

In 61 Fällen konnte der Sitz der Deformität nicht ermittelt werden.

Die Verteilung ist bei beiden Geschlechtern die gleiche:

Knaben	206 mal	beiderseits	= 50,12%,	also rund 50%
	112 „	rechts	= 27,25%,	„ „ 27%
	93 „	links	= 22,63%,	„ „ 23%
Mädchen	97 „	beiderseits	= 49,74%,	„ „ 50%
	52 „	rechts	= 26,67%,	„ „ 27%
	46 „	links	= 23,59%,	„ „ 23%.

Besselhagen fand unter 213 Fällen (Knaben und Mädchen) den Klumpfuß

121 mal beiderseits = 56,8% (m = ∓ 3,4%),
41 „ rechts = 19,3%,
51 „ links = 23,9%.

Fassen wir beide Ergebnisse zusammen, so sind von allen Fällen

52% (m = ∓ 1,7% beiderseits,
25% rechts,
und 23% links.

Bei der Vererbung wird häufig — doch keineswegs in allen Fällen — der Sitz der Deformität mit vererbt. So wird in den Fällen Nr. 6, 13, 14, 15 und 17 der beiderseitige, in den Fällen Nr. 1 und 8 der rechtsseitige und in dem Fall 5 der linksseitige Klumpfuß gleichartig vererbt. Wechselnde Vererbung finden wir in den Fällen Nr. 3, 4, 7, 11, 12 und 16. In den übrigen 3 Fällen sind die Angaben unvollständig.

Wie bereits erwähnt, fanden sich unter den 400 Fällen, in denen eine Antwort eingelaufen war, nur 4,25% sicher hereditäre — Klumpfuß in der Ascendens — und 2,5% familiäre. Bei Ausschluß der 7 hereditären Fälle Gruppe B (Eltern Manifest × Latent) besitzen die Probanden und Sekundärprobanden dieser 400 Fälle im ganzen 824 Geschwister, davon sind 799 gesund und 25 klumpfüßig — 3,0% (m = ∓ 0,6%). (Vgl. Übersichtstabelle am Schluß.) Fetscher findet unter 460 Geschwistern 14 klumpfüßige, also ebenfalls 3,0% (m = ∓ 0,8%). Beide Resultate zusammengefaßt ergeben unter 1284 Geschwistern 39 klumpfüßige = 3,0% (m = ∓ 0,5%). Die genannten 400 Fälle umfassen aber erbliche und nichterbliche Klumpfüße. Wenn trotzdem die errechneten 3% den mutmaßlichen 3,6 – 6,2% der rein hereditären Fälle einigermaßen nahe kommen, so muß diese Annäherung durch das Überwiegen der hereditären über die nichthereditären Fälle bedingt sein. Eine wesentliche Beeinflussung der Zahl 3% durch zufällige Häufung von Klumpfüßen ist bei der relativen Seltenheit des Leidens (0,1% der Bevölkerung) unwahrscheinlich.

Gibt es nun eine Möglichkeit, das Verhältnis des idiotypischen zum paratypischen Pes varus connatus festzustellen? Gehen wir von der Sexualproportion 2 : 1 beim idiotypischen Klumpfuß aus! Eine Abweichung des tatsächlich gefundenen Verhältnisses vom theoretisch zu erwartenden, in unserem Falle 66,3% : 33,7% statt 66,66% : 33,33%, wird bedingt:

1. durch den mittleren Fehler; dieser beträgt m = ∓ 1,4%;

2. durch die intrauterin erworbenen Fälle, bei denen das Verhältnis von Knaben zu Mädchen der durchschnittlichen Geschlechtsproportion der Neugeborenen entsprechen muß, da es nicht einzusehen ist, warum — bei den annähernd gleichen intrauterinen Lebensbedingungen — äußere mechanische Momente elaktiv das eine Geschlecht in einem so auffallenden, gesetzmäßigen Verhältnis mehr treffen sollten. Hierfür angeführte Faktoren, wie die größere Körpermasse des männlichen Fetus, sind meines Erachtens nicht stichhaltig. Die durchschnittliche Sexualproportion beträgt in unseren Breiten 106 Knaben zu 100 Mädchen. Sie hat sich in der Kriegs- und Nachkriegszeit, zumal in der Großstadt, zugunsten der Knaben verändert (Hartmann), wir wollen sie daher mit 108,5 : 100 ansetzen. Bezeichnet man mit y% die Prozentzahl des weiblichen intrauterin erworbenen Klumpfußes unter allen angeborenen Klumpfüßen, so beträgt die Prozentzahl des männlichen y% + 0,085 y% = 1,085 y%. Durch die intrauterin erworbenen Fälle wird die Proportion 66,66% : 33,33% zuungunsten der Knaben verändert.

3. Schließlich könnte die durchschnittliche Sexualproportion (106 : 100 bzw. 108,5 : 100) auch beim idiopathischen Klumpfuß eine Änderung der theoretischen Sexualproportion 66,66% : 33,33%, und zwar zugunsten der Knaben, herbeiführen. Bezeichnet man mit x% die Prozentzahl des weiblichen hereditären Klumpfußes unter allen angeborenen Klumpfüßen, so beträgt die Prozentzahl des männlichen 2x% + 2 . 0,085 x% = 2,170 x%.

Wir können nun folgende Gleichungen schreiben:

$$\begin{aligned} x\% + y\% &= 33{,}7\% \\ 2{,}170\,x\% + 1{,}085\,y\% &= 66{,}3\% \\ \hline x &= 27{,}4\% \quad (m = \mp 1{,}4\%). \end{aligned}$$

Es wären somit 3,170 x% = 86,9% (m = ∓ 4,4%) aller angeborenen Klumpfüße hereditär und nur etwa 10—15% intrauterin erworbene.

Sollte die unter 3 gemachte Annahme einer Beeinflussung der Klumpfüßlersexualproportion durch die durchschnittliche Sexualproportion nicht zutreffen — dies wäre der Fall, wenn die von Fetscher angegebene und von mir (leider jedoch nicht an einem hinreichend großen Zahlenmaterial) bestätigte Sexualproportion in Klumpfüßlerfamilien 6 Knaben : 4 Mädchen (infolge atypischer Geschlechtszellenreifung) zurecht bestände und ihrerseits die durchschnittliche Sexualproportion (106 : 100) zugunsten der Knaben beeinflußte — so würde die Prozentzahl des männlichen idiotypischen Klumpfußes statt mit 2,170 x% nur mit 2 x% zu bezeichnen sein. Die Häufigkeit des hereditären Klumpfußes würde sich dann auf 97,5% (m = ∓ 4,2%) aller angeborenen Klumpfüße berechnen lassen.

Stammbaumtafeln.

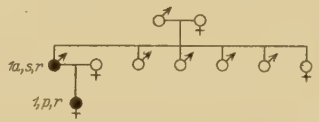
♂ = gesunder Mann. ♂ = klumpfüßiger Mann.
♀ = gesunde Frau. ♀ = klumpfüßige Frau.
△ ▲ = unbekanntes Geschlecht.

Die Reihenfolge der Geschwister ist meist willkürlich.

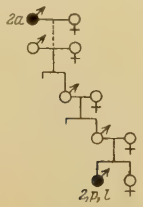
p = Proband. r = rechts. b = beiderseits.
s = Sekundärproband. l = links.

Hereditäre Fälle.

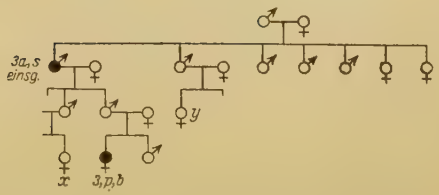
Nr. 1.



Nr. 2.

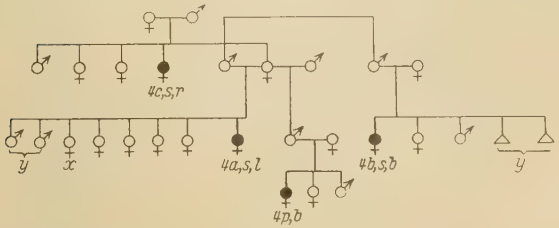


Nr. 3.



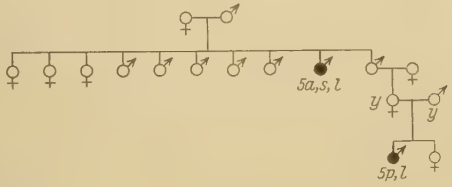
x = 6 Finger und Zehen beiderseits. y = taubstumm.

Nr. 4.



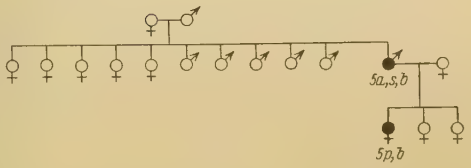
x = „hüftlahm", an Tuberkulose gestorben.
y = im frühen Alter gestorben.

Nr. 5.

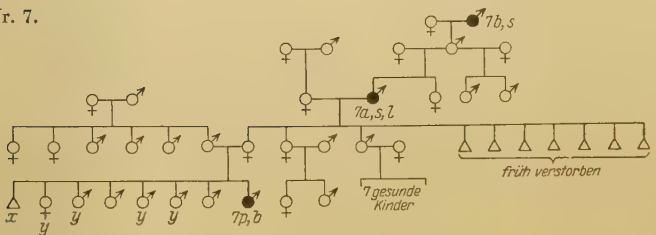


y = Alkoholiker.

Nr. 6.

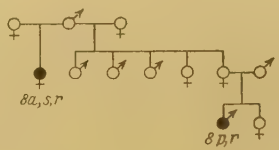


Nr. 7.

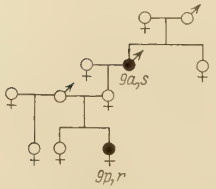


y = im frühen Säuglingsalter verstorben.
x = totgeboren.

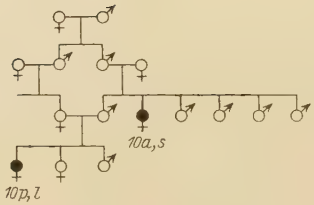
Nr. 8.



Nr. 9.

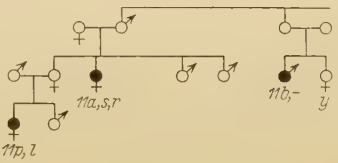


Nr. 10.



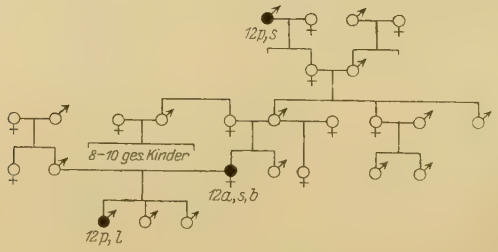
Großväter von 10 p sind Brüder.

Nr. 11.

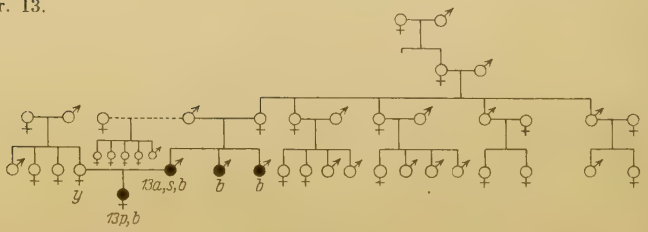


y = „verwachsen"

Nr. 12.

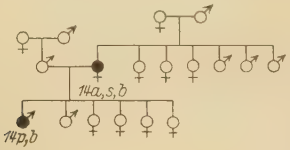


Nr. 13.

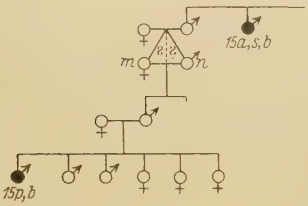


y = geist. debil. ..... = illegime Ehe.

Nr. 14.

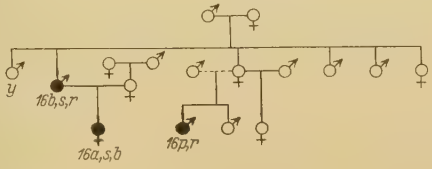


Nr. 15.



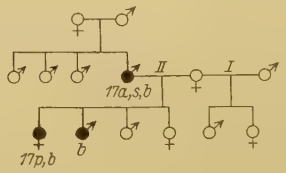
? Es ist nicht feststellbar, ob 15 a der Onkel von m oder von n ist.

Nr. 16.



y = mit 39 Jahren an Herzschwäche gestorben.
..... = illegime Ehe.

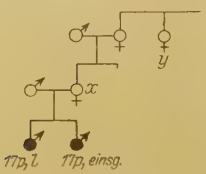
Nr. 17.



I = erste Ehe, II = zweite Ehe.

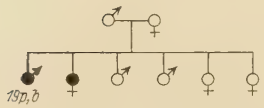
Familiäre Fälle.

Nr. 18.



x = Wehen 4 Wochen vor der Geburt. y = manisch-depressiv.

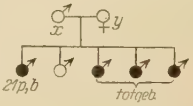
Nr. 19.



Nr. 20.

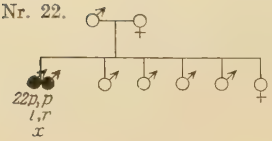
Zangengeburt

Nr. 21.



x = Epileptiker. y = rachitisch enges Becken.

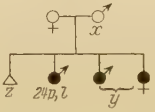
Nr. 22.



Nr. 23.

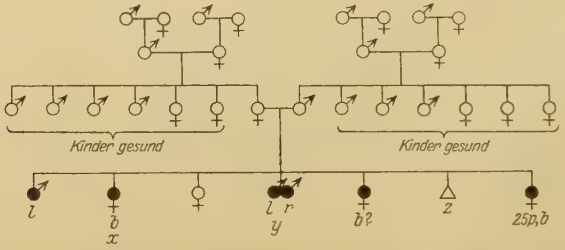
x = Quer- und Steißlage.

Nr. 24.



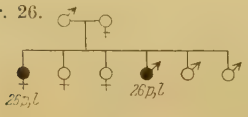
x = Gebärmutterknickung.
y = Spina bifida, mit 2 und 5 Wochen gestorben.
z = künstliche Frühgeburt, gestorben.

Nr. 25.

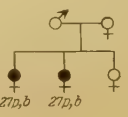


x = angeborene Schulterluxation rechts und Hüftluxation links, in frühem Alter gestorben.
y = Zwillinge, fehlgeboren, künstlich eingeleitet wegen Blutung.
z = totgeboren.
Mutter hat kein rachitisches Becken, keine Lues.

Nr. 26.



Nr. 27.



Übersichtstabelle.

Fall Nr. 1—617 enthalten:

Probanden:	623	(= 617 + 6 unmittelbar zur Untersuchung gelangte Geschwister in einigen familiären Fällen)
Sekundärprobanden:	23	
Klumpf. Geschw.:	26	(Hereditäre Gruppe A = 2, hereditäre Gruppe B = 1, familiäre Gruppe = 23)
Summa:	672, davon	
	männlich	450,
	weiblich	215,
	unbekanntes Geschlecht	7.

Zusammenfassung:

1. Die Sexualproportion der Klumpfüßler 2 : 1 ist an einem ausreichend großen Material als gesetzmäßig bestehend erhärtet: 66,3% Knaben : 33,7% Mädchen ($m = \mp 1{,}4\%$). Diese Tatsache ist zugleich der wichtigste Hinweis auf die Erblichkeit des angeborenen Klumpfußes. Die Häufigkeit des hereditären Vorkommens beim Pes varus connatus läßt sich auf etwa 85—90% aller Fälle schätzen. Nachweisbar ist die Heredität infolge des recessiven, polyhybriden Vererbungsganges nur in geringem Prozentsatz (Fetscher 13,6%, Isigkeit 4,25%).

2. Der angeborene Klumpfuß betrifft in der Hälfte aller Fälle beide Extremitäten, in je $^1/_4$ der Fälle die rechte bzw. die linke. Dies Verhalten ist für beide Geschlechter das gleiche.

3. In den sicher hereditären Fällen (Klumpfuß in der Ascendens) ergibt die Probandenmethode bei der Elternkombination Latent × Latent bei meinem Material 2,0% kranke Geschwister. Bei Verwertung der von Fetscher mitgeteilten Fälle liegen diese Geschwisterprozente etwa um 5% ($m = \mp 1{,}3\%$). Eine genaue Zahlenangabe ist bei dem geringen, bisher vorliegenden Material nicht möglich. Sicher aber ist, daß diese Zahl weit hinter den 25% beim einfachen recessiven Mendeln zurückbleibt. Es handelt sich also bei dem erblichen Klumpfuß um eine recessive geschlechtsgebundene Vererbung, bei der entweder Polyhybridität mit weiteren recessiven oder dominanten mitbestimmenden Genenpaaren oder eine wesentliche Beeinflussung der Manifestation durch den Paratyp (auslösende Ursachen) oder beides angenommen werden muß und möglicherweise auch noch eine atypische Geschlechtszellenentwicklung (Fetscher) eine Rolle spielt. Für letzteres spricht die von mir bestätigte Sexualproportion 6 : 4 in Klumpfüßlerfamilien. (Mittlerer Fehler noch groß.)

4. In 12,6% ($m = \mp 1{,}3\%$) war der Klumpfuß mit anderen Verbildungen kombiniert. Besonders häufig (in 3,3%) fand sich neben Klumpfuß auf der einen Seite ein Hackenfuß auf der anderen.

5. 1,6% aller Klumpfüßler waren Zwillingskinder. (Keine Erhöhung gegenüber der Norm.)

6. Besonderheiten während der Gravidität und bei der Geburt lagen in etwa 5% vor. (Angaben darüber unvollständig.)

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Priv.-Doz. Dr. Kreuz für die gegebene Anregung zu dieser Arbeit, Herrn Prof. Dr. Gocht und Herrn Dr. Schulze-Gocht für die Überlassung des Materiales meinen Dank auszusprechen. Ferner bin ich Herrn Landesrat von Unwerth für die Erlaubnis, die Krüppelakten der Provinz einsehen zu dürfen, sehr verpflichtet.

Literatur.

1. Siemens, Herm. Wern.: Einführung in die allgemeine Konstitutions- und Vererbungspathologie. Hier Literaturangaben über Erblehre. — 2. Baur-Fischer-Lenz: Grundriß d. menschl. Erblichkeitslehre u. Rassenhygiene. — 3. Günther Just: Praktische Übungen zur Vererbungslehre. — 4. Johannsen, W.: Allgemeine Vererbungslehre in Brugsch-Levy, Biologie der Person. — 5. Hoffa und Blencke: Orthopädische Literatur. 1905. — 6. Bessel-Hagen: Ätiologie und Pathogenese des Klumpfußes. 1889. — 7. Fetscher, R.: Über die Erblichkeit des angeborenen Klumpfußes. Arch. f. Rassen- u. Gesellschaftsbiol. Bd. 14. 1922. — 8. Kochs: Über Statistik, Ätiologie und Therapie des angeborenen Klumpfußes vor und nach dem Kriege. Arch. f. orthop. u. Unfallchir. Bd. 21, Heft 2. 1922. Hier ausführliche Literaturangaben.

Lebenslauf.

Ich, Eduard Isigkeit, geboren am 2. 5. 1900 in St. Petersburg, Rußland, studierte in den Jahren 1919—1925 in Berlin Medizin, bestand dort das Staatsexamen und erhielt am 15. 9. 26 die Approbation.